

学位授与番号	医博甲第 954 号
学位授与年月日	平成 2 年 3 月 25 日
氏 名	網 谷 啓 子
学位論文題目	コリン作動性中枢神経支配の核医学的画像化の基礎的研究

論文審査委員	主 査	久 田 欣 一
	副 査	高 島 力
		山 口 成 良

内容の要旨および審査の結果の要旨

高齢化社会を迎えるわが国においてもアルツハイマー病患者の増加は必至であり、脳におけるコリン作動性神経支配の非侵襲的画像化の研究は、病態生理の解明と早期診断法の開発にとって重要と思われる。アルツハイマー病の疾患モデルとして、イボテン酸を用いた一側前脳基底部破壊によるコリン作動性神経支配除去ラットを作成し、各種検討を行い、以下の結果を得た。

- 1) 踏み入れ型受動的回避実験装置による受動的回避学習の評価においては獲得施行時の反応潜時は、手術群と偽手術群に差異はなかったが、保持テストでは手術群は有意に短い回避潜時を示した。
- 2) 手術群の脳連続冠状断面切片を作製し、Nissl染色およびAchE染色を施行した。破壊側ではNissl染色において淡蒼球腹側部、無名質、および内包の神経細胞脱落とグリオースが顕著であり、AchE染色性の低下がみられた。破壊側前頭葉から頭頂葉、側頭葉においてAchE染色性の低下がみられた。
- 3) CATおよびAchE活性の測定においては、頭頂葉皮質において破壊側は非破壊側に比べCAT活性およびAchE活性が有意に低下していた。
- 4) Achの定量においては、頭頂葉皮質において破壊側は非破壊側に比べ有意に低下していた。
- 5) ムスカリン性アセチルコリン受容体を生体外受容体オートラジオグラフィーにより評価したところ、総受容体数、 M_1 、 M_2 サブタイプ受容体数ともに破壊側において有意な変化は認められなかった。
- 6) 手術群にAH5183を用いて脳連続冠状断面切片にてシナプス前コリン作動性ニューロンの描出を試みた。AH5183の結合濃度は、破壊側前頭頭頂葉皮質において非破壊側よりも統計学上有意に低下していた。
- 7) 3H 標識AH5183により得られたオートラジオグラムの冠状断像から横断像を得る画像再構成を試みたところ、結合の変化した部位をより的確に把握することができた。AH5183はアセチルコリンのシナプス小胞への取り込みを非競合的に強く阻害するため、シナプス前ニューロンにおけるアセチルコリン量の変化を鋭敏に反映すると考えられた。

以上、本研究はコリン作動性神経支配除去モデルを行動薬理的、組織化学的、酵素化学的側面から確立し、神経伝達物質およびシナプス前、シナプス後受容体の変化を鋭敏に検出する種々のリガンドを検討した点において、神経受容体核医学に貢献するところ多い労作と評価される。